

Aus dem Ludwig-Aschoff-Haus,
dem Pathologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.
Direktor: Prof. Dr. H. U. Zollinger

Untersuchungen zur normalen
und gesteigerten Zellneubildung im mehrschichtigen
Plattenepithel der Schweineepidermis

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

Heide Jungermann geb. Bertelmann
geboren in Brügge/Westf.

1966



Dekan: Prof. Dr. H. U. Zollinger
Referent: Prof. Dr. W. Oehlert

Einzel nicht im Buchhandel

Überreicht vom Verfasser

Abdruck aus

Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie

[Beitr. path. Anat.]

Begründet von E. Ziegler/Fortgeführt von L. Aschoff

Herausgegeben von F. Büchner, Freiburg i. Br.

Band 134, Heft 4

Gustav Fischer Verlag · Stuttgart

1966

Printed in Germany



GUSTAV FISCHER VERLAG · STUTTGART

Schädelinnenraum, Hirn und Körper

Ein Beitrag zur Hirnpathologie und Konstitutionspathologie

Von Dr.med. Dr.jur.h.c. Martin REICHARDT, em. Professor für Psychiatrie und Nervenheilkunde, Würzburg

1965. XII, 523 Seiten, Format 16,4×24,4 cm, Ganzleinen DM 72,-

Durch regelmäßiges und systematisches Ausmessen des individuellen Schädelinnenraums an den Leichen Hirnkranker in der Psychiatrischen- und Hirnklinik Würzburg seit dem Jahre 1904 entstand dieses Buch. Professor Reichardt legt mit diesem Lebenswerk etwas Einmaliges und völlig Neues vor. Er geht neue Wege, in die sich die meisten Mediziner erst einleben müssen. Das gesamte hirnwissenschaftliche Gebiet ist aber so wichtig, daß Ärzte und namentlich Psychiater gut daran tun, sich anhand dieses hier vorgelegten Materials eingehend damit zu befassen.

Das bloße Wägen des Hirns an der Leiche ist für die Hirnforschung meistens unbrauchbar. Wichtig sind die Prozentzahlen der Hirndifferenz und die Prozentzahlen des individuellen Schädelinnenraumes zu der Körpergröße des betreffenden Individuums. So entwickelte sich, neben der bisher fast allein verwendeten histopathologischen Hirnuntersuchung noch eine weitere naturwissenschaftliche (physikalische) Hirnuntersuchungsmethode mit sehr zahlreichen und wichtigen Ergebnissen.

Es ist eine Erfahrungstatsache, daß die Hirne zahlenmäßig viel zu wenig obduziert worden sind und werden, und auch dann nicht in der notwendigen naturwissenschaftlichen Weise. Die Kenntnis des individuellen Hirnwachstums ist von hervorragender Bedeutung für die gesamte Konstitutionsforschung. Aber auch für die Vertreter und die Institute der Hirnforschung, der gerichtlichen Medizin und der Ethnologie entsteht ein weites, fruchtbares Arbeitsfeld.



GUSTAV FISCHER VERLAG · STUTTGART

Untersuchungen zur normalen und gesteigerten Zellneubildung im mehrschichtigen Plattenepithel der Schweineepidermis*

Von

W. Oehlert, J. Karasek** und H. Bertelmann***

Aus dem Ludwig-Aschoff-Haus,
dem Pathologischen Institut der Universität Freiburg i.Br.

Direktor: Prof. Dr. H. U. ZOLLINGER

Mit 11 Abbildungen, 1 Figur und 1 Tabelle im Text

(Eingegangen am 2. September 1966)

Wegen der klaren Gliederung des mehrschichtigen Plattenepithels der Haut und der in nur einer Richtung erfolgenden Zellabwanderung eignet sich dieses Gewebe besonders gut zu Untersuchungen über den Mechanismus und zeitlichen Ablauf der physiologischen und reparativen Regeneration der Wechselgewebe (MASSHOFF 1955). Ein besonders günstiges Versuchsobjekt stellt die Epidermis des Schweins dar, welche in vieler Hinsicht derjenigen des Menschen ähnelt (KARASEK u. OEHLERT 1966).

* Mit dankenswerter Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

** I. Pathologisches Institut der Univ. Brünn, CSSR.

*** Dissertationsarbeit von Frau Jungermann geb. Bertelmann.

Durch Abziehen oberflächlicher Hornlagen mittels Klebefolien kann ohne wesentliche Alteration der Dermis eine Steigerung der Zellneubildung erreicht werden, welche zu einer vorübergehenden Hyperplasie des Plattenepithels führt (PINKUS 1951, 1952). In vorliegender Studie wurde dieses Regenerationsmodell benutzt, um den zeitlichen Ablauf der gesteigerten Zellneubildung und die Korrelation zwischen strukturellen Zell- und Gewebsveränderungen einerseits und der Proliferationssteigerung andererseits zu untersuchen. Wir hoffen, auf diese Weise neue Erkenntnisse über den Mechanismus zu erhalten, welcher eine gesteigerte Zellneubildung in einem Wechselgewebe zur Auslösung bringt.

Versuchsanordnung und Methode

Als Versuchstiere dienten 2 zu Versuchsbeginn 3 Monate alte männliche kastrierte Miniaturschweine aus der Zucht des Instituts für Tierzucht und Haustiergenetik der Universität Göttingen (Direktor: Prof. Dr. F. HÄRING), die während des Versuchs ein Gewicht von 5,6 bzw. 6,2 kg hatten.

Im „stripping“-Versuch wurde am 29., 30., 31. Oktober und 1. November jeweils um 10.00 Uhr vormittags ein Hautareal von 6×6 cm etwa 4 cm seitlich der Rückenmitte rasiert und durch Farben bezeichnet. Danach erfolgte durch je 5maliges Aufkleben und Abziehen von Leukoplast und Tesafilm eine Entfernung der oberen Hornlamellen. Die gleiche Behandlung wurde am 2. November morgens 9.00 Uhr und nochmals 16.00 Uhr durchgeführt. Um 17.00 Uhr des gleichen Tages wurden 10 mC ^3H -Thymidin intraperitoneal injiziert und 1 Stunde später mittels einer Hautstanze aus allen gestrippten Hautpartien 2 Gewebszylinder entnommen, von denen einer in 4 %igem Formol, der andere in gekühlter, 25 %iger Glutaraldehydlösung mit 0,025 %iger Saccharose bei pH 7,2 (Veronalacetatpuffer) fixiert wurde. Die Entnahme und Fixation aller Hautproben erfolgte also zur gleichen Tageszeit. Zur Kontrolle wurden 2 Hautstanzen an einer Stelle entnommen, die vorher nicht gestrippt worden war.

Im einfachen Regenerationsversuch erhielt der zweite Eber eine intraperitoneale Injektion frühmorgens 9.00 Uhr. Anschließend wurden um 10.00, 12.00, 14.00, 16.00 und 17.00 Uhr und über 14 Tage lang jeden Morgen um 10.00 Uhr 2 Hautstanzen aus der Rückenhaut entnommen, die wie im ersten Versuch fixiert wurden.

Alle in Formol fixierten Gewebstücke wurden über Methylbenzoat in Paraffin eingebettet und in Serien (Schnittdicke 5 bis 8μ) geschnitten. In Glutaraldehyd fixiertes Material wurde nach Nachfixation mit 1 %igem Osmiumtetroxyd und Einbettung in Epon zur elektronenmikroskopischen Untersuchung aufgearbeitet und zur Herstellung von Semidünnschnitten ($0,25$ bis $0,50\mu$) verwandt.

Sowohl von den Paraffinschnitten als auch von den Semidünnschnitten wurden durch Eintauchen in flüssige Emulsion (Ilford K 2) Autoradiogramme hergestellt, die nach 14tägiger bis 2monatiger (Semidünnschnitte) Belichtungszeit entwickelt, fixiert und gefärbt wurden. Die normalen Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, die Semidünnschnitt-Autoradiogramme mit Methyleneblau gefärbt.

Von jedem Block wurden Schnitte mit und ohne vorhergehende Diastasebehandlung mit PAS zur Glykogendarstellung gefärbt. Durch Auszählen der mit ^3H -Thymidin

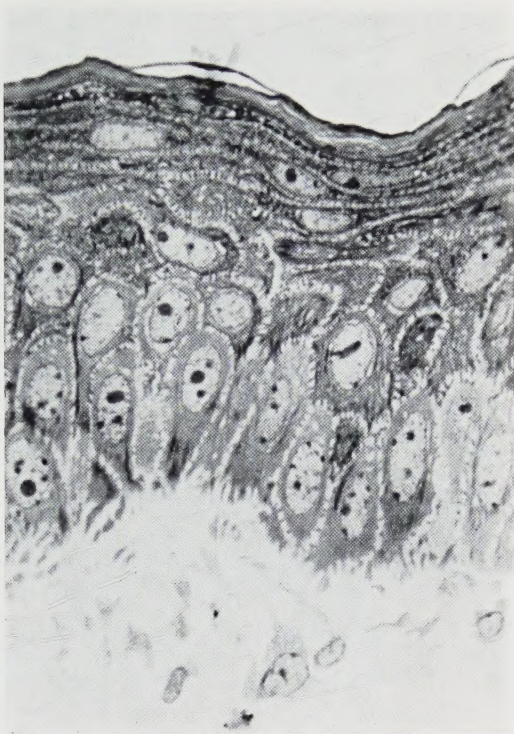


Abb. 1. Normale Rückenhaut des Schweins. 0,25 μ dicker Semidünnschnitt, Methylenblau. Aufbau des mehrschichtigen Plattenepithels: füßchenartige Fortsätze der Basalzellen, deutlich erkennbare Interzellularbrücken, dunklere Färbung der Zellen des Stratum spinosum.

markierten Zellen im Autoradiogramm (Paraffin- und Semidünnschnitt) wurde der Markierungsindex für die Basalzellen ermittelt. Bei der Auswertung wurden entzündlich veränderte Hautpartien gesondert ausgezählt und für die Bestimmung des mittleren Markierungsindex der Schweinehaut nicht verwertet.

Im eigentlichen Regenerationsversuch (ohne „stripping“) wurden zusätzlich die zu den verschiedenen Versuchszeiten nachweisbaren markierten Mitosen und die Lage der markierten Zellen im mehrschichtigen Plattenepithel bestimmt, um die Wandergeschwindigkeit der Epithelzellen zu ermitteln.

Beschreibung der Ergebnisse

Bei der Entnahme von Hautstanzen aus dem Rücken unserer Versuchsschweine wurde darauf geachtet, daß möglichst unpigmentierte Hautstellen gewonnen wurden. Vor der Entnahme waren mittels eines Elektrorasierers die recht dicken Borsten auf der Rückenhaut entfernt worden. Diese Behandlung hatte keine sichtbare Reizung der Haut zur Folge. Nach 10maligem Abziehen der fest auf die Haut gedrückten Klebestreifen traten dagegen eine Rötung der Haut und stellenweise auch eine

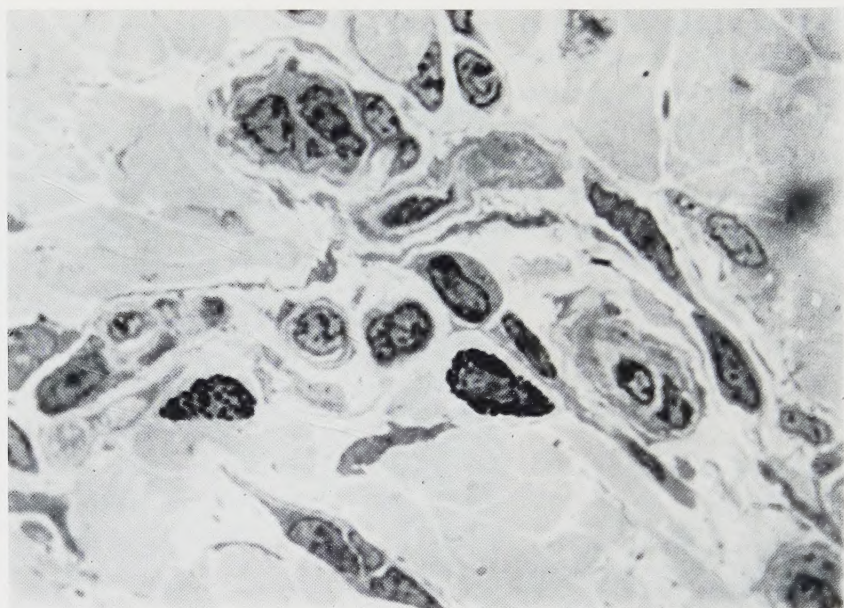


Abb. 2. Subepitheliales Bindegewebe der normalen Rückenhaut des Schweins. 0,25 μ dicker Semidünnschnitt, Methylenblau. Kapillaren mit Mastzellen in ihrer Umgebung. Einzelne Fibrozyten mit sehr spärlich ausgebildetem Zytoplasmaleib.

leichte Nässung auf. Wie eine mikroskopische Kontrolle der durchsichtigen Klebefolien zeigte, wurden durch das Abziehen immer zusammenhängende Verbände der oberflächlichen Hornschuppen entfernt.

Normale Histologie der Schweinehaut

Das aus meist 8 kernhaltigen Zellschichten aufgebaute Plattenepithel der Schweinehaut hat sehr viel Ähnlichkeit mit dem des Menschen. Wie im Semidünnschnitt besonders gut erkennbar ist, sitzt das einschichtige Stratum basale mit seinen längsovalen, senkrecht zur Basalmembran ausgerichteten Zellkernen mit kleinen füßchenartigen Fortsätzen der Basalmembran auf. Die Zellkerne der Basalzellen besitzen ein zartes Chromatingerüst mit meist einem großen Nukleolus und mehreren Chromozentren, die zum Teil der Innenseite der Kernmembran anliegen. Die durch Interzellularbrücken unterbrochenen Interzellularspalten sind so weit, daß die einzelnen Epithelien gut gegeneinander abgegrenzt sind (Abb. 1). Mit dem Übergang zum Stratum spinosum gewinnen die Zellkerne der Epithelien eine waagrecht zur Basalmembran gestellte Lage ihrer Längsachse. Die

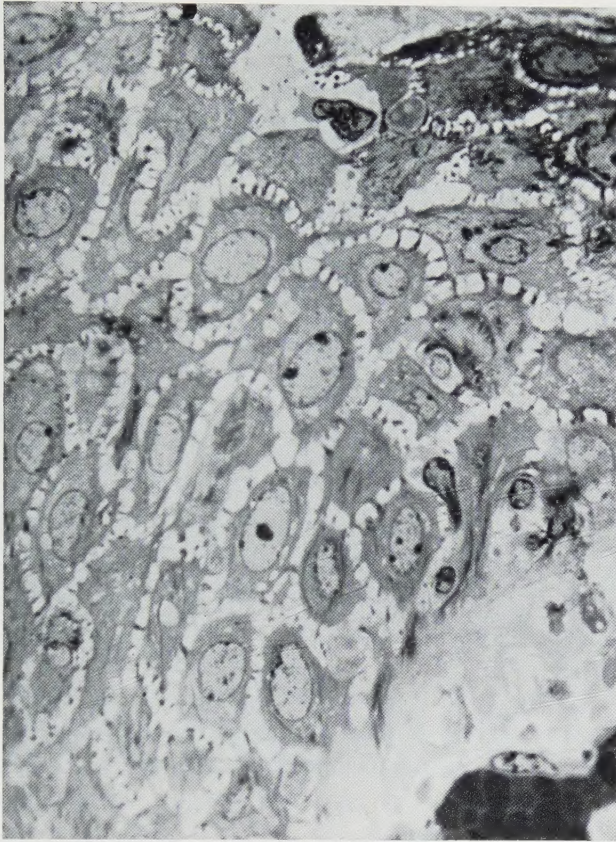


Abb. 3. Unspezifische oberflächliche Entzündung der Schweinehaut, 0,25 μ dicker Semidünnschnitt, Methylenblau. Ektatische Kapillare (rechts, unterer Bildrand) im subepithelialen Bindegewebe. Stark ausgeweitete Interzellularspalten.

Interzellularspalten bleiben weiterhin erhalten. Das Zytoplasma der Zellen nimmt bei der von uns gewählten Methylenblaufärbung mit zunehmender Epithelhöhe eine dunklere Färbung an. Dies ist, wie unsere elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigten, von der Dichte der Lagerung und der Zahl der Tonofibrillen abhängig. Die etwas hellere Anfärbbarkeit der Basalzellen ist durch eine geringere Zahl und Dichte der Tonofibrillen bedingt. Einem gut ausgebildeten Stratum granulosum mit den typischen Keratohyalinkörnchen folgt ein relativ dickes Stratum corneum mit mehreren Lagen kernloser Hornschuppen, die sich im elektronenmikroskopischen Bild besonders gut erkennen lassen. Im subepithelialen lockeren Bindegewebe trifft man auf zahlreiche Kapillaren und kleine Gefäße, in

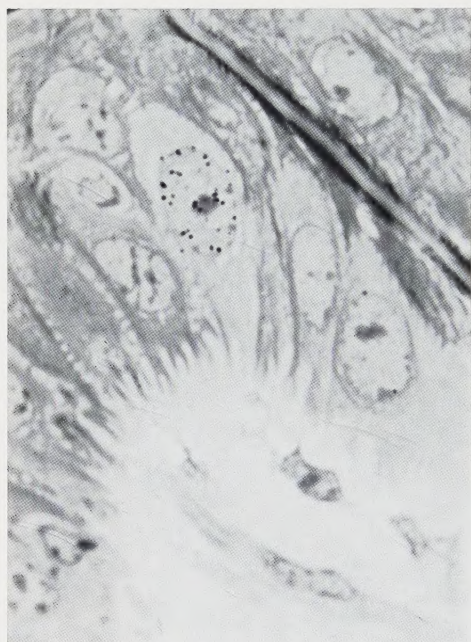


Abb. 4. Autoradiogramm des Stratum basale aus der normalen Schweineepidermis, 60 Minuten nach Injektion (i. p.) von ^3H -Thymidin. 0,25 μ dicker Semidünnschnitt, Methylenblau. DNS-synthetisierende (markierte) Basalzelle mit auffallend hellem Zytoplasma.

deren Lichtung meist einige Erythrozyten liegen. Im Semidünnschnitt erkennt man sehr deutlich die Endothel- und Perithelzellen sowie einzelne Mastzellen, die stets in unmittelbarer Umgebung der Kapillaren oder kleiner Gefäße liegen. Letztere sind von einigen wenigen adventitiellen Zellelementen umgeben (Abb. 2).

Auch in der normalen Haut unserer Kontrollschnitte fanden wir praktisch in jedem Schnitt kleine Hautareale, die Zeichen einer leichten Entzündung erkennen ließen. In diesen Abschnitten waren Kapillaren und Gefäße ausgeweitet, ihre Lichtungen prall mit Erythrozyten und einigen gelapptkernigen Leukozyten angefüllt, und stellenweise lagen weitgehend degranulierte Mastzellen mit diffuser Verteilung metachromatischer Granula in der Umgebung. Vereinzelt bestand in solchen Fällen auch eine Zunahme adventitieller Zellelemente mit Bildung von Zellmänteln um die Gefäße, in denen sich dann Histiozyten reichlich nachweisen ließen.

Über derartigen Gewebsbezirken waren stets auch Veränderungen im Plattenepithel zu erkennen, die vor allem in einer starken Ausweitung der Interzellularspalten bestanden. Diese Dilatation konnte solche Ausmaße annehmen, daß der epitheliale Zellverband auseinanderzuweichen schien. Innerhalb der stark ausgeweiteten Spalten ließen sich Entzün-

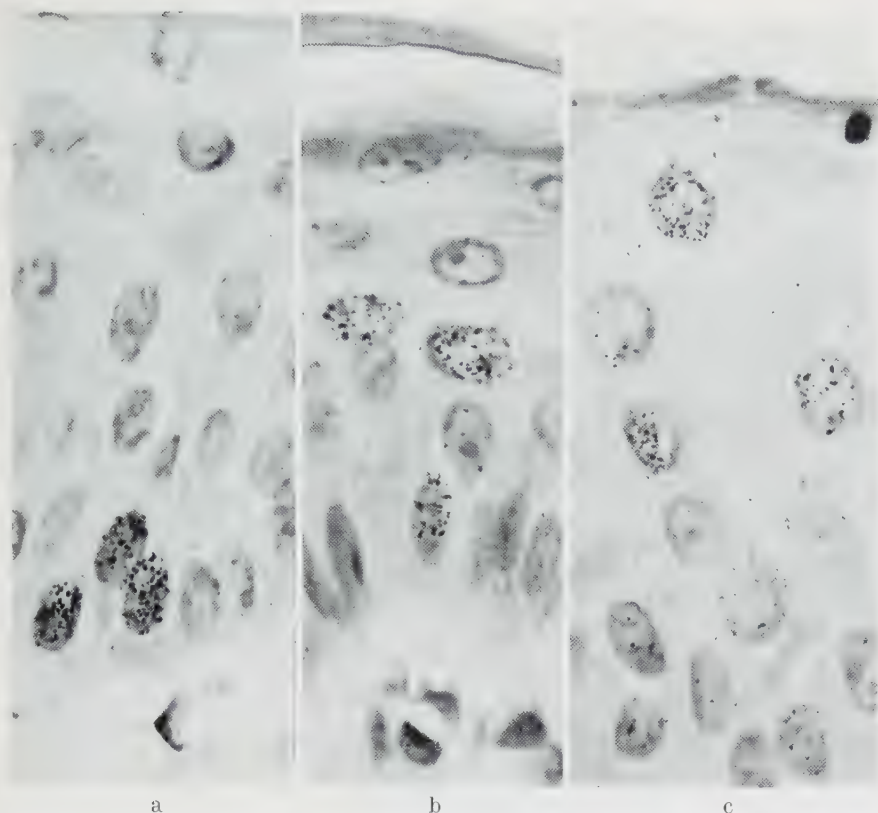


Abb. 5. Autoradiogramme der normalen Schweinehaut, 60 Minuten (a), 7 Tage (b) und 14 Tage (c) nach 1maliger i. p. Injektion von ^3H -Thymidin. a) 60 Minuten nach Injektion ausschließlich Basalzellen markiert. b, c) Wanderung markierter Zellen innerhalb von 7 bzw. 14 Tagen an die Epitheloberfläche.

dungszellen erkennen (Abb. 3). An der Oberfläche solcher Epithelbezirke lagen Fibrinaufschichtungen mit einzelnen Leukozyten und eventuell auch Erythrozyten.

Im Autoradiogramm der „normalen“ Schweinehaut waren 60 Minuten nach Thymidininjektion eine ganze Reihe von Basalzellen markiert. Während im normalen histologischen Gewebsschnitt von etwa 5 bis 10 μ Dicke auch in höheren Zellschichten markierte Zellen zu liegen schienen, konnte durch die Semidünnschnitt-Autoradiogramme nachgewiesen werden, daß ausschließlich Basalzellen, also solche Zellen, die mit ihren Zellfortsätzen in der Basalmembran verzahnt waren, eine Markierung besaßen. Dabei war auffallend, daß in der Mehrzahl solche Basalzellen markiert waren, die als „helle Basalzellen“ gekennzeichnet waren, in denen

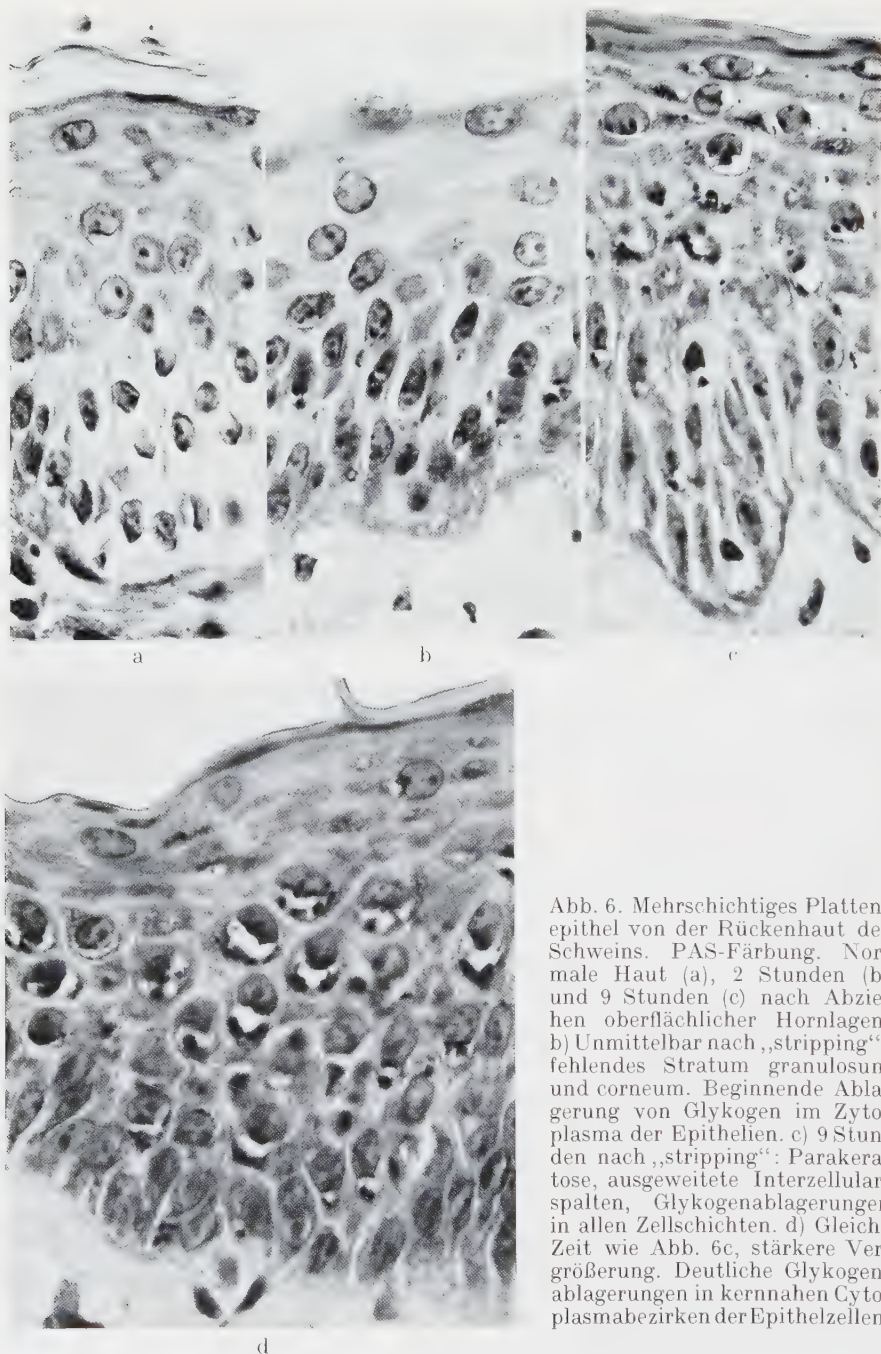


Abb. 6. Mehrschichtiges Plattenepithel von der Rückenhaut des Schweins. PAS-Färbung. Normale Haut (a), 2 Stunden (b) und 9 Stunden (c) nach Abziehen oberflächlicher Hornlagen. b) Unmittelbar nach „stripping“: fehlendes Stratum granulosum und corneum. Beginnende Ablagerung von Glykogen im Zytoplasma der Epithelien. c) 9 Stunden nach „stripping“: Parakeratose, ausgeweitete Interzellularspalten, Glykogenablagerungen in allen Zellschichten. d) Gleiche Zeit wie Abb. 6c, stärkere Vergrößerung. Deutliche Glykogenablagerungen in kernnahen Cytoplasmabezirken der Epithelzellen.

also eine weniger dichte Lagerung der Tonofibrillen bestand (Abb. 4) (KARASEK u. OEHLERT 1966).

Mit zunehmender Versuchszeit verschieben sich markierte Zellen in höhere Zellschichten, und zwischen dem 10. und 14. Tag nach 1maliger Injektion von ^3H -Thymidin konnten markierte Zellen an der Grenze zwischen Stratum granulosum und corneum aufgefunden werden (Abb. 5a–c). Innerhalb entzündeter Hautareale hatten markierte Zellen bereits am 6. und 7. Tag die höchsten Zellagen erreicht.

In entzündlich veränderten Hautabschnitten bestand stets eine herdförmige Vermehrung markierter Basalzellen. Im Bindegewebe fanden sich innerhalb entzündeter Bezirke vermehrt markierte Kapillarendothelien und adventitielle Zellelemente.

Histologie der gereizten Schweinehaut

2 Stunden nach „stripping“ sind in unterschiedlichem Ausmaß Stratum corneum und granulosum vollständig entfernt. Der Gewebsaufbau der restlichen Epithelschichten ist unverändert. In Zellen des Stratum basale und unteren Stratum spinosum liegen in kernnahen Zytoplasmaabschnitten teils feinkörnige, teils tropfige und kugelige PAS-positive, nach Diastasebehandlung nicht mehr nachweisbare Ablagerungen von Glykogen. Nur noch außerordentlich selten waren Mitosen nachweisbar (Abb. 6 a, b).

9 Stunden nach Abziehen oberflächlicher Hornlagen sieht man an der Hautoberfläche eine 2- bis 3schichtige Lage kernhaltiger Hornschuppen. Die Epithelien aller Schichten enthalten reichlich Glykogen (Abb. 6c). Im Stratum basale und in unteren Anteilen des Stratum spinosum sind die Interzellularspalten ausgeweitet, was im Semidünnschnitt besonders deutlich erkennbar ist. Im subepithelialen Bindegewebe liegen erweiterte Kapillaren, die prall mit Blut gefüllt sind; vereinzelt besteht eine geringgradige Vermehrung adventitieller Zellen in der Umgebung kleiner Gefäße. Einzelne Mastzellen sind degranuliert, ihre Granula liegen in der Umgebung verstreut, das Bindegewebe ist ödematös aufgelockert. Stellenweise sind „helle“ Basalzellen vermehrt. Mitosen werden nur selten gefunden.

32 Stunden später liegen mehrere Hornlagen an der Oberfläche, zwischen denen immer noch kernhaltige Schuppen erkennbar sind. Ein typisches Stratum granulosum ist nicht vorhanden. Glykogenablagerungen werden nicht mehr gefunden. Schon im normalen Mikrotomschnitt fallen helle Basalzellen auf, noch deutlicher aber im Semidünnschnitt (Abb. 7a,

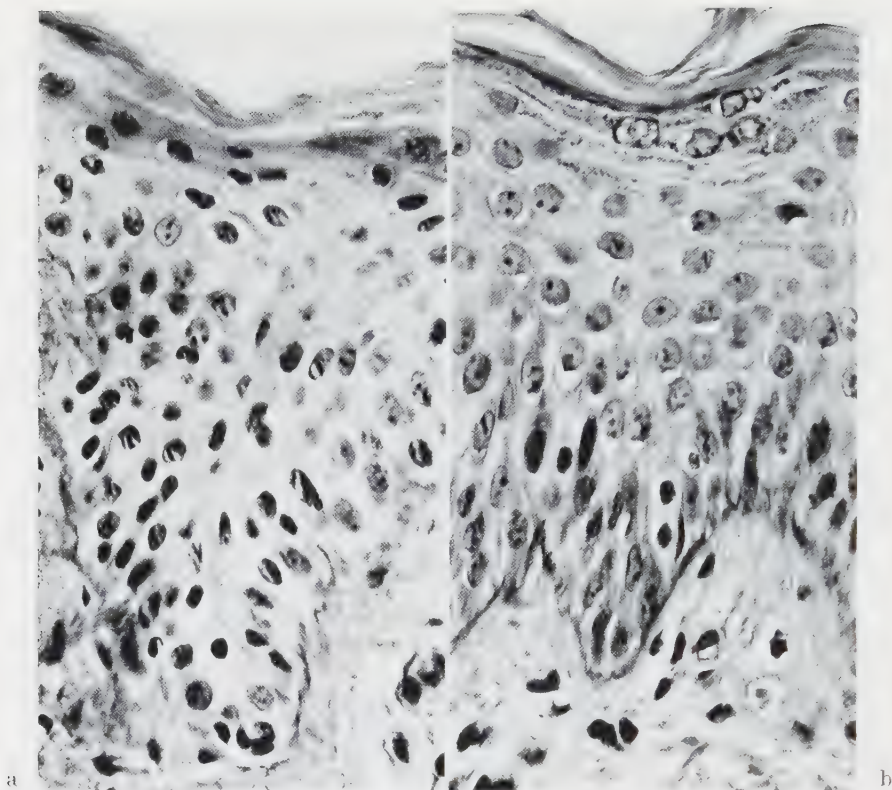


Abb. 7. Mehrschichtiges Plattenepithel von der Rückenhaut des Schweins, 32 Stunden (a) und 56 Stunden (b) nach „stripping“. PAS-Färbung. a) Geringgradige Parakeratose. Auffallend helle Basalzellen bei fehlenden Glykogenablagerungen in allen Zellschichten 32 Stunden nach „stripping“. b) Wiederherstellung eines Stratum granulosum, deutliche Hyperplasie, fehlende Glykogenablagerungen in allen Zellschichten 56 Stunden nach „stripping“.

b, 8). Die Zahl der Zellschichten ist vermehrt, das Epithel insgesamt verdickt. Im Stratum basale werden jetzt reichlich Mitosen gefunden. Die entzündlichen Veränderungen im subepithelialen Bindegewebe haben weiterhin zugenommen. Durch die Vergrößerung der Basalzellen sind die noch immer weiten Interzellularspalten im normalen Mikrotomschnitt nicht so deutlich erkennbar wie im Semidünnschnitt.

56 Stunden nach „stripping“ gleicht das Bild dem der vorhergehenden Versuchszeit, doch beginnt jetzt die Entwicklung eines Stratum granulosum. Die Zahl der Mitosen im Stratum basale ist weiterhin erhöht (Abb. 9). Glykogenablagerungen liegen nicht vor. Die entzündlichen Veränderungen im Bindegewebe bestehen noch immer.

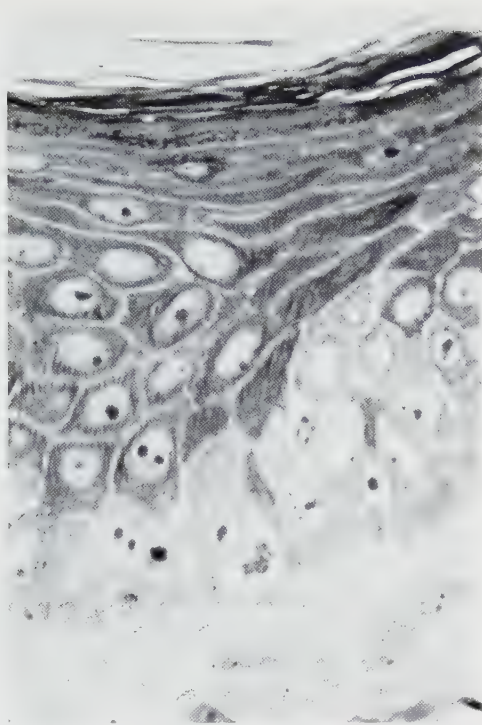


Abb. 8. Mehrschichtiges Plattenepithel der Schweinehaut 32 Stunden nach „stripping“. Semidünnschnitt ($0,25\mu$), Methylenblau. Zunahme heller Zellen im Stratum basale. Abgeflachte Füßchen der Basalzellen. Mitose mit auffallend hellem Zytoplasma.

80 Stunden nach Abziehen oberflächlicher Hornlagen besteht weiterhin eine Hyperplasie, außerdem eine Hyperkeratose. Gleichzeitig existiert jedoch wieder ein Stratum granulosum. Kernhaltige Hornschuppen sind nur noch in den höchsten Hornschichten nachweisbar und werden gerade abgestoßen. Glykogenablagerungen finden sich nicht, die Zahl der Mitosen entspricht der Norm (Abb. 10).

104 Stunden später besteht noch eine geringgradige Hyperplasie. Die Parakeratose ist verschwunden, der Aufbau des Epithels entspricht der Norm.

DNS-Synthese und Teilungsrate in der gereizten Schweinehaut

Das Markierungsmuster war grundsätzlich in allen Autoradiogrammen, gleich welcher Versuchszeit und Schnittart, identisch. Ausschließlich Basalzellen zeigen markierte Zellkerne. Die autoradiographischen Silberkörner sind gleichmäßig auf den gesamten Kernraum verteilt und überschreiten nur selten die Kernmembran. Sowohl in der normalen, ungereiz-

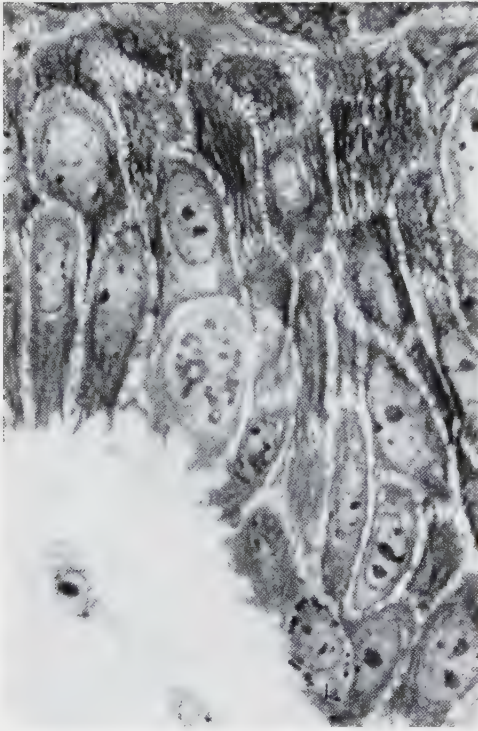


Abb. 9. Mehrschichtiges Plattenepithel der Rückenhaut des Schweins, 56 Stunden nach „stripping“. Semidünnschnitt, Methylenblau. Noch immer ausgeweitete Interzellularspalten. Mitose im Stratum basale.

ten Haut als auch nach „stripping“ fällt im Semidünnschnitt auf, daß vorwiegend die „hellen Basalzellen“ markiert sind. Nur ganz selten einmal trifft man auf eine dunkle Basalzelle, deren Kern mit Silberkörnern bedeckt ist (Abb. 11).

Wie aus der Tabelle und der Figur hervorgeht, nimmt die Zahl DNS-synthetisierender Zellen nach einem Abfall gegenüber den Normalwerten in der 2. Stunde nach „stripping“ bis zur 32. Stunde zu und erreicht mit dem fast 2,5fachen der Norm hier ein Maximum. Danach kommt es zu einem erneuten Abfall auf normale Werte in der 80. Stunde, dem anscheinend ein zweiter Anstieg folgt.

Wenn auch im normalen Mikrotomschnitt vor allem bei dem erheblich vergrößerten Markierungsindex 32 Stunden nach Abziehen der oberflächlichen Hornlagen der Eindruck entstehen kann, daß hier auch Zellen außerhalb des Stratum basale markiert seien, so ergibt die Untersuchung im Semidünnschnitt, daß nur solche Zellen markiert sind, welche mit ihren füßchenartigen Fortsätzen in der Basalmembran verankert sind (Abb. 11).

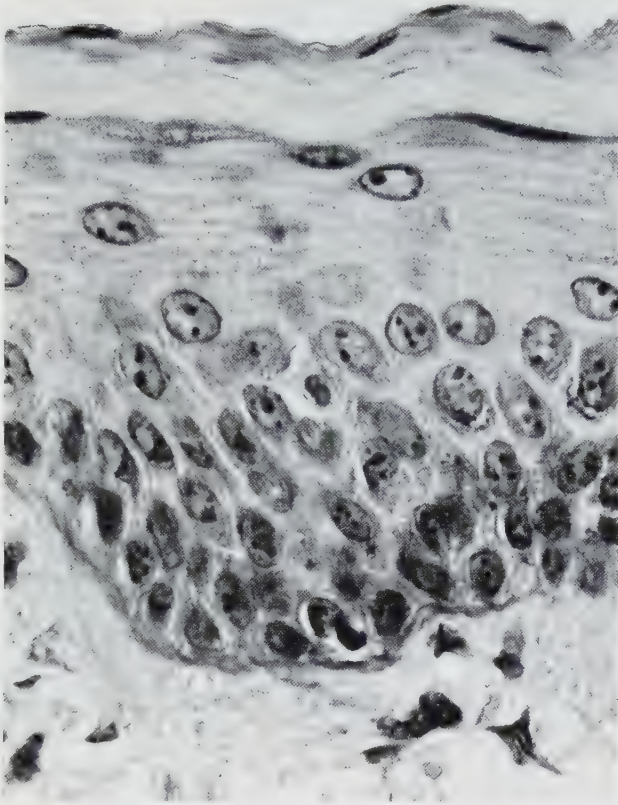


Abb. 10. Hyperplastisches Plattenepithel der Schweinehaut, 80 Stunden nach Abziehen oberflächlicher Hornlagen. PAS-Färbung. Reste kernhaltiger Hornschuppen. Hyperkeratose und Hyperplasie des Epithels. Keine Glykogenablagerungen.

Der durch Auszählung ermittelte Mitoseanstieg erfolgt mit einer Verzögerung von mehreren Stunden und erreicht sein Maximum bei der Versuchszeit von 56 Stunden. Diese zeitliche Verschiebung ist zu erwarten, da dem Beginn der Mitose die DNS-Synthese vorangeht, die unter Umständen 7 bis 8 oder mehr Stunden in Anspruch nehmen dürfte.

Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß bei den Auszählungen der markierten Zellen und Mitosen entzündete Hautareale nicht berücksichtigt wurden und daß an derartigen Hautstellen eine Mitose- und Markierungssteigerung gegenüber der Norm bestand, die zum Teil die in gestriipten Hautarealen erreichten Werte übertraf.

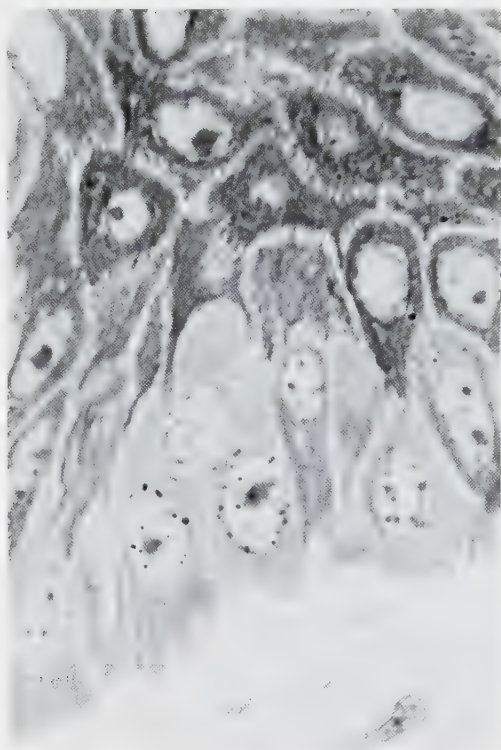


Abb. 11. Autoradiogramm vom mehrschichtigen Plattenepithel der Schweinehaut, 32 Stunden nach „stripping“, 60 Minuten nach Injektion von ^3H -Thymidin i. p. Semi-dünnschnitt, Methylenblau. Aufnahme „heller“ Basalzellen, von denen viele markiert sind. Ausweitung der Interzellularspalten.

Besprechung der Ergebnisse

Histologischer Aufbau und Zellerneuerung der Schweinehaut

Wie aus der Beschreibung der histologischen Bilder hervorgeht, hat die Schweineepidermis sehr viel Ähnlichkeit mit der des Menschen. Die Ergebnisse unserer autoradiographischen Untersuchung haben gezeigt, daß die Epithelzelle zu ihrer Wanderung aus dem Stratum basale bis an die obere Grenze des Stratum granulosum 10 bis 14 Tage benötigt. Wie vor allem unsere Semidünnschnitt-Autoradiogramme eindeutig erkennen lassen, findet eine DNS-Neubildung, zumindest in der Schweinehaut, ausschließlich in den Zellen des Stratum basale statt. Nur das Stratum basale ist somit, wie im mehrschichtigen Plattenepithel unterschiedlicher Lokalisation des kleinen Nagers, als Indifferenzzone anzusehen. Auch bei verstärkter Zellneubildung ändert sich hieran nichts. Die gleiche Beobach-

Tabelle

Markierungsindices der Basalzellen im Plattenepithel der Schweinehaut 60 Minuten nach Injektion von ^3H -Thymidin zu verschiedenen Zeiten nach Abziehen oberflächlicher Hornschichten. Die für Semidünnschnitte und Schnitte von 5 bis 8μ angegebenen Mittelwerte setzen sich aus den Zählwerten von jeweils 6 bis 10 Semidünnschnitten bzw. 2 bis 4 Hautabschnitten, 1,5 cm lang, aus 2 verschiedenen Hautstanzen zusammen. Unter der Streubreite sind jeweils die Minimal- und Maximalwerte angegeben

	Mittelwerte		Streubreite	
	semidünn %	normal %	semidünn %	normal %
Kontrolle	8,9	9,1	8,1–10,0	9,6–7,6
2 Std. nach „stripping“	5,2	4,4	4,3–5,6	4,6–5,2
9 Std. nach „stripping“	9,2	12,5	7,9–10,3	11,4–14,4
32 Std. nach „stripping“	20,8	23,2	19,2–26,4	19,0–24,7
56 Std. nach „stripping“	17,1	14,8	14,4–18,2	12,1–18,9
80 Std. nach „stripping“	6,3	7,5	5,8–8,2	5,7–8,7
104 Std. nach „stripping“	9,4	10,4	7,9–11,3	10,2–11,8

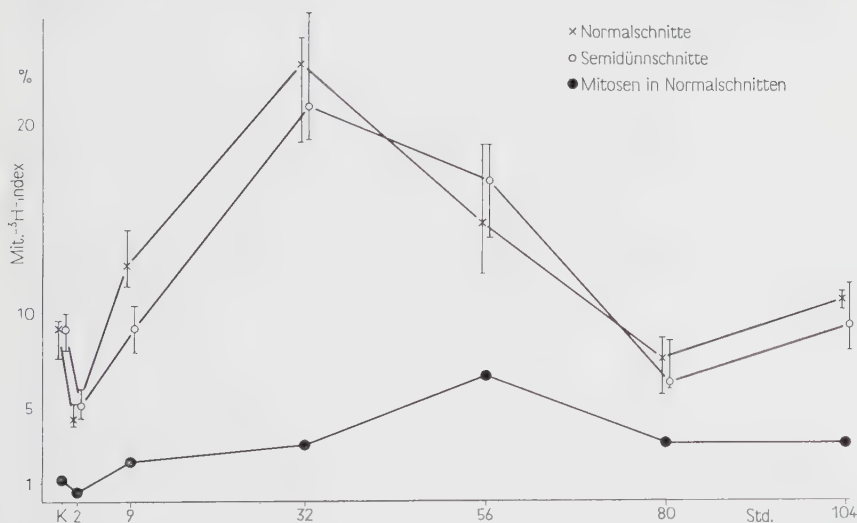


Fig. 1. Zeitlicher Ablauf der Proliferationssteigerung im mehrschichtigen Plattenepithel der Schweinehaut sowie Mitose- und Markierungsindex der Basalzellen zu den verschiedenen Zeiten nach 1maligem „stripping“.

tung gilt auch für die Mitosen, die ausschließlich im Stratum basale lokalisiert sind.

Wenn man die Wanderungszeit vom Stratum basale zur Grenze zwischen Stratum granulosum und corneum, in deren Bereich der Kernverlust erfolgt, als Lebensdauer der sich differenzierenden Zellen betrachtet, so beträgt diese zwischen 10 und 14 Tagen. Wir sind nicht in der Lage, die Verweildauer der Epithelien innerhalb der einzelnen Zellschichten exakt zu bestimmen, wie dies von LEBLOND, GREULICH u. PEREIRA (1964) für das Ösophagusepithel der Ratte durchgeführt wurde. Immerhin müssen wir annehmen, daß innerhalb von 12 Stunden eine wesentliche Verschiebung der im Stratum basale neugebildeten Zellen in das Stratum spinosum hinein nicht stattfindet, da nach dieser Versuchszeit nur einige wenige markierte Zellkerne in höheren Zellschichten erkennbar waren. Da wir die Länge der DNS-Synthesephase im Plattenepithel der Schweinehaut nicht gemessen haben, können wir auch genaue Angaben über die Intermitosezeit der Basalzellen nicht machen. Nehmen wir jedoch an, daß die DNS-Synthesezeit, ähnlich wie beim Nager, 8 Stunden beträgt, dann würde sich bei einem Thymidin-Markierungsindex von 9% für die Basalzellen eine Intermitosezeit von etwa 89 Stunden ergeben. Da erst bei Versuchszeiten von 2 Stunden nach Injektion des radioaktiv markierten Thymidins markierte Mitosen auftraten, nicht aber nach 60 Minuten, müssen wir eine G_2 -Phase von mehr als 1 und weniger als 2 Stunden annehmen. Dies entspricht der beim kleinen Nager bestimmten prämitotischen G_2 -Phase (KOBURG u. SCHULTZE 1961).

Sowohl im „stripping“-Versuch als auch im einfachen Regenerationsversuch fanden sich kleine umschriebene Hautareale, in deren Bereich entzündliche Veränderungen bestanden, welche sich in einer ödematösen Auflockerung des subepithelialen Bindegewebes, in einer fibrinösen Exsudation an der Hautoberfläche sowie in einer Ausweitung der Interzellularspalten äußerten. In diesen Bezirken bestand nicht nur eine Vermehrung der markierten Basalzellen bei frühen Versuchszeiten, sondern auch eine Markierung höherer Zellschichten bei den Langzeitversuchen. An derartigen Stellen wurden zum Beispiel bereits 8 oder gar 6 Tage nach Injektion von Thymidin markierte Epithelzellen an der Grenze des Stratum corneum aufgefunden. Gleichzeitig wurde an solchen Stellen eine Parakeratose mit kernhaltigen Hornschuppen sichtbar. Wir müssen also annehmen, daß eine lokale Entzündung ohne Gewebsdefekte nicht nur eine vermehrte Zellproliferation im Stratum basale, sondern auch eine beschleunigte Abwanderung der Zellen an die Gewebsoberfläche auslöst. Unter der Annahme, daß die Ausdifferenzierung der Zellen des Stratum

spinosum bis zur Keratinisierung eine bestimmte Zeit für ihre Vollendung benötigt, könnte man in dem beschleunigten Abwandern die Ursache für die Parakeratose vermuten (STEIGLEDER u. GANS 1964).

Proliferationssteigerung des Epithels nach Abziehen oberflächlicher Hornschichten

Grundsätzlich fanden wir in ihrem zeitlichen Ablauf die gleichen histologischen und zytologischen Veränderungen, welche PINKUS (1951, 1952) in der menschlichen Haut beobachtete, nachdem er nach dem Verfahren von WOLF (1939) oberflächliche Hornlagen mittels eines Klebestreifens abgezogen hatte. Auch der zeitliche Ablauf der gesteigerten Proliferation in der Schweinehaut war der gleiche wie in der menschlichen Haut des Unterarmes. So fiel PINKUS die große Zahl von Mitosen 48 Stunden nach „stripping“ auf; in unseren Versuchen lag das Mitosemaximum zwischen 32 und 56 Stunden. Für den Markierungsindex muß natürlich berücksichtigt werden, daß die DNS-Synthese der Mitose um mehrere Stunden vorausgeht, so daß der Markierungsgipfel zeitlich vor dem Mitosegipfel liegt.

Auffallend war nach unserer Beobachtung, daß bereits 2 Stunden, besonders ausgeprägt aber 9 Stunden, nach Abziehen der Hornlagen eine Glykogenanreicherung in den Zellen des Stratum basale und spinosum einsetzte. Die teils sehr feinen, teils aber auch groben Glykogentropfen waren dabei bevorzugt in Kernnähe lokalisiert. Zum Zeitpunkt des gesteigerten Auftretens markierter Basalzellen, also nach 32 Stunden, waren diese Glykogenansammlungen sowohl in Basal- als auch in Spinosumzellen verschwunden. Unsere Beobachtung steht in guter Übereinstimmung mit Versuchsergebnissen von MONTAGNA, CHASE u. LOBITZ (1952) und BRAUN-FALCO (1955), die 8 Stunden nach Irritation der Haut durch Abziehen von Hornlagen eine vorübergehende Ansammlung von Glykogen im Stratum basale nachwiesen.

Diese Glykogenanreicherung in Basalzellen und Zellen des Stratum spinosum geht dem Einsetzen vermehrter DNS-Synthesen voraus, liegt also in der sogenannten Latenzzeit. Diese Latenzzeit ist zusätzlich noch dadurch ausgezeichnet, daß bis zur 9. Stunde nach Abziehen oberflächlicher Hornlagen eine auffallende Verminderung der DNS-synthetisierenden Basalzellen einsetzt.

Der ^3H -Index ist auf über die Hälfte der Norm vermindert, und auch die Zahl der Mitosen ist auf fast ein Drittel der Kontrollwerte abgesunken. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit den Befunden von

EPSTEIN u. SULLIVAN (1964) nach „stripping“ der menschlichen Haut und mit den bei der Wundheilung zu beobachtenden Verhältnissen im unmittelbaren Wundbereich (OEHLERT u. BLOCK 1962). Diese vor dem Einsetzen der Vermehrung DNS-synthetisierender Basalzellen dem Proliferationsreiz unmittelbar folgende Depression der Zellneubildung gibt Anlaß zu folgenden Überlegungen:

Ein Absinken der Zahl nachweisbarer Mitosen oder DNS-synthetisierender Zellen kann einmal durch eine Verkürzung der beiden entsprechenden Generationsphasen, zum anderen durch eine Blockierung des Eintritts der Zellen in die DNS-Synthese bzw. Mitose bedingt sein. Nur letztere Ursache hätte eine echte Proliferationshemmung, das heißt eine Verminderung der Zahl neugebildeter Zellen, zur Folge. Da Absinken von Markierungs- und Mitoseindex in annähernd dem gleichen Verhältnis erfolgt, erscheint eine Veränderung der entsprechenden Generationsphasen zumindest unwahrscheinlich. Andererseits wäre für die echte Proliferationshemmung eine Hemmung des Eintritts der Zellen sowohl in die DNS-Synthesephase als auch in die Mitosephase erforderlich, da der Zeitraum zu kurz ist, um allein eine DNS-Synthesehemmung für eine nachfolgende Verminderung der Mitosen verantwortlich machen zu können. Nimmt man somit an, daß ein Abziehen oberflächlicher Hornlagen in der menschlichen und der Schweinehaut zunächst zu einer Blockierung von Zellen in der G_1 - und G_2 -Phase führt und ihren Übertritt in die DNS-Synthesephase bzw. Mitose behindert, so könnte man die sich daran anschließende Zunahme DNS-synthetisierender und sich teilender Basalzellen als Ausdruck einer Teilsynchronisation der proliferierenden Population auffassen. Diese Annahme gewinnt an Wahrscheinlichkeit durch die Beobachtung von EPSTEIN u. SULLIVAN (1964), die nach Wundsetzung in der menschlichen Haut mehrere mit zunehmender Zeit flacher werdende Mitosegipfel fanden, die in etwa gleichem Zeitabstand einander folgten und zwischen denen die Mitosezahl auf normale bzw. kleinere Werte absank. Dieses Verhalten der Mitosezahl spricht absolut für eine durch einen Reiz bedingte Teilsynchronisation der proliferierenden Zellpopulation, welche nach und nach wieder ausklingt. Würden Abfall und Zunahme der Zahl DNS-synthetisierender Zellen in etwa dem gleichen Ausmaß erfolgen, dann wäre der Anstieg des Markierungsindex ausschließlich durch den Aufstau der in der G_1 -Phase blockierten Zellen bedingt und die Zahl der pro Zeiteinheit neugebildeten Zellen würde unverändert bleiben. In einem solchen Falle müßte die tatsächlich zu beobachtende Vermehrung der Gesamtzellzahl, die Epithelhyperplasie, ausschließlich durch eine verlängerte Verweildauer der postmitotischen Zellen des Stra-

tum spinosum, granulosum und corneum bedingt sein. Da jedoch die Zunahme der DNS-synthetisierenden Zellen im Stratum basale weit größer ist, als dies bei dem zeitlich begrenzten Block zu erwarten wäre, muß zusätzlich noch eine echte Stimulation der Zellneubildung angenommen werden, welche durch eine Verkürzung der G_1 -Phase zahlreicher Basalzellen erreicht wird.

Wir kommen damit zu der Frage nach dem Mechanismus, welcher eine Basalzelle veranlaßt, bereits vor Vollendung der für sie im „steady state“ charakteristischen G_1 -Phase mit der DNS-Neubildung zu beginnen und sich damit verfrüht auf eine Zellteilung vorzubereiten. Wir wissen aus biochemischen Untersuchungen, daß bestimmte Voraussetzungen für den Beginn der DNS-Neubildung erfüllt sein müssen, wie Bereitstellung von DNS-Vorläufern, Umwandlung der Interphase-DNS in eine „primer“-DNS und ungestörte RNS- und Proteinsynthese. Vor allem die Umwandlung der doppelsträngigen Interphase-DNS zur „primer“-DNS scheint die für den Beginn der DNS-Synthese entscheidende Veränderung in der Zelle zu sein (TAYLOR 1963; BASERGA 1965). Selbstverständlich ist nicht zu erwarten, daß unsere Versuchsergebnisse Aufschlüsse über diese, sich im molekularen Bereich abspielenden Vorgänge erbringen. Andererseits sollte jedoch anzunehmen sein, daß sich derartige, für die Zelle wesentliche Veränderungen auch im morphologischen Bereich manifestieren.

Wir hatten bereits auf eine dem Beginn der gesteigerten DNS-Neubildung vorangehende zytologische Veränderung hingewiesen, nämlich die vorübergehende Glykogenansammlung in Basal- und Stratum-spinosum-Zellen. Zusätzlich konnten jedoch das gesamte Gewebsgefüge betreffende und an der Einzelzelle sich abspielende Veränderungen aufgefunden werden, die anscheinend ebenfalls in enger Beziehung zum Beginn einer gesteigerten Zellproliferation stehen.

Zunächst konnten wir nachweisen, daß mit der 9. Stunde nach „stripping“ eine Verbreiterung der Interzellularspalten in allen Zellschichten eintritt und gleichzeitig eine Volumenvergrößerung der Basalzellen (PINKUS 1951, 1952), die zu diesem Zeitpunkt sicher nicht auf die DNS-Vermehrung während der DNS-Synthese zurückzuführen ist. Vor allem in unseren Semidünnschnitten konnte eine auffallende Zunahme „heller“ Basalzellen gefunden werden, die zum Zeitpunkt der stärksten Zunahme DNS-synthetisierender Zellen ihren Höhepunkt erreicht. Dieser schwächeren Anfärbbarkeit bestimmter Basalzellen liegt eine Auflockerung ihrer zytoplasmatischen Strukturen zugrunde, wobei die Tonofilamente und Fibrillen pro Flächeneinheit vermindert sind. Wir können nicht entscheiden, ob dem ausschließlich eine Wasseranreicherung mit

entsprechender Volumenvergrößerung oder zusätzlich ein Abbau von Tonofilamenten zugrunde liegt. Diese Aufhellung des Zytoplasmas bei noch nachweisbaren Tonofibrillen ist, auch in der normalen Epidermis, für die Mitosen ganz charakteristisch. Zusätzlich beobachteten wir aber diese Veränderung auch bei der überwiegenden Zahl der nach Applikation von ^3H -Thymidin markierten Basalzellen. Da auch in der unveränderten Haut einzelne derartige helle Basalzellen aufzufinden sind, die häufig markiert sind oder aber ihrem Kernvolumen nach bereits die DNS-Synthese abgeschlossen haben und in der G_2 -Phase sich auf die Mitose vorbereiten, nehmen wir an, daß diese zytoplasmatische Umstrukturierung in einer Beziehung zur DNS-Neubildung und zur mitotischen Zellteilung steht.

Wir würden somit folgende Phasen unterscheiden, die zwischen einem proliferationssteigernden Reiz und dem Beginn der vermehrten DNS-Synthese eingeschaltet sind: 1. Zwischen der 2. und 9. Stunde nach „stripping“ erfolgt eine Glykogenanreicherung im Zytoplasma der Epithelien aller Zellschichten, die in der 32. Stunde im Höhepunkt der DNS-Synthese wieder verschwunden ist. In dieser Zeit ist die Zellneubildung vermindert. 2. Mit der 9. Stunde setzt eine Ausweitung der Interzellularspalten ein, die während der gesteigerten Zellproliferation erhalten bleibt. 3. Die auch in der ungereizten Haut nachweisbaren „hellen“ Basalzellen nehmen an Zahl und Volumen zu. Gleichzeitig erhöht sich die Zahl DNS-synthetisierender Basalzellen. 4. Mit einer gegenüber den DNS-synthetisierenden Zellen deutlichen zeitlichen Verzögerung nimmt die Mitosezahl zu, die ihr Maximum in unserem Versuch in der 56. Stunde nach „stripping“ erreicht. 5. Die vermehrte Zellneubildung bei gleichbleibender, eher aber beschleunigter Zellabwanderung hat eine Hyperplasie mit Parakeratose zur Folge, wobei wir die Parakeratose auf eine durch die beschleunigte Zellabwanderung bedingte Reifungshemmung zurückführen.

Es wäre reizvoll, diese beschriebenen Zell- und Gewebsveränderungen zusammen mit dem gefundenen zeitlichen Ablauf der Zunahme DNS-synthetisierender und sich teilender Zellen unter dem Gesichtspunkt ihrer Bedeutung für die Wirksamkeit bestimmter Kontrollmechanismen im mehrschichtigen Plattenepithel zu diskutieren. Dabei müßte man sowohl die Annahme, daß durch entsprechende Reize eine Stimulierung der Zellproliferation erfolgt (ABERCROMBIE 1964), als auch die Vorstellung einer Enthemmung einer durch bestimmte Regulationsfaktoren gedrosselten, stets teilungsfähigen Population intermitotischer Zellen (BULLOUGH 1962; IVERSEN 1961; OEHLERT 1966) berücksichtigen. Da jedoch gerade für diese Fragestellung entscheidende neue Fakten in vorliegenden Unter-

suchungsergebnissen nicht enthalten sind, soll auf eine nähere Erörterung verzichtet werden.

Auf eine in der Literatur vertretene Meinung soll jedoch kurz eingegangen werden, nämlich auf die Annahme zweier, in ihrem Generationszyklus unterschiedlicher Zellpopulationen im mehrschichtigen Plattenepithel der Haut. GELFANT (1963) nimmt an, daß neben der sogenannten G_1 -Population im Stratum basale eine G_2 -Population existiert, welche nach Vollendung ihrer DNS-Synthese in einer verlängerten prämitotischen Ruhephase verweilt, von der aus sie dann sofort in eine Mitose eintreten kann. Das Vorhandensein einer solchen Population würde eine sofortige Zellvermehrung nach Zellverlusten ohne vorhergehende DNS-Synthese, die immerhin 8 oder mehr Stunden in Anspruch nimmt, ermöglichen. Würde in der Schweinehaut eine derartige Population von Zellen existieren, dann hätten wir nach dem proliferationssteigernden Reiz eine vor dem Einsetzen vermehrter DNS-Synthesen ablaufende Mitosesteigerung finden müssen. Wie unsere Ergebnisse zeigen, war dies nicht der Fall, dagegen bestand eine Senkung des Mitoseindex in frühen Zeiten nach Abziehen oberflächlicher Hornschichten. Wir können somit auf Grund unserer Untersuchungen die Existenz einer derartigen G_2 -Population im mehrschichtigen Plattenepithel der Schweinehaut nicht nachweisen.

Zusammenfassung

Die Rückenhaut des Schweins wurde durch Abziehen oberflächlicher Hornlagen zu einer gesteigerten Zellneubildung angeregt und zu verschiedenen Zeiten unter Verwendung von ^3H -Thymin autoradiographisch untersucht.

Die Abwanderung der Epithelzellen vom Stratum basale zum Stratum granulosum dauert in der ungereizten Schweinehaut 10 bis 14 Tage. Der Prozeß ist bei Entzündungen im subepithelialen Bindegewebe und bei gesteigerter Zellneubildung nach Ablösen oberflächlicher Hornlagen beschleunigt. Die beschleunigte Abwanderung verhindert die normale Ausdifferenzierung der Epithelien und führt zur Parakeratose. Die nach Entfernung oberflächlicher Hornlagen mit einer Latenzzeit von etwa 9 Stunden beginnende gesteigerte Zellneubildung im Stratum basale, die zur Epithelhyperplasie führt, erreicht mit 32 Stunden ein Maximum und fällt bis zur 80. Stunde auf normale Werte ab. Die Verkürzung der Intermitosezeit der Basalzellen ist mit bestimmten Veränderungen des Epithels und der Einzelzellen verknüpft, deren Bedeutung für die Auslösung der Mitosesteigerung noch nicht geklärt ist.

Summary

By stripping superficial horny layers, an increased neoformation of cells was stimulated in the dorsal skin of pigs. By employing ^3H -thymidine, the skin was studied autoradiographically at various times.

In non-irritated pig-skin the migration of epithelial cells from the stratum basale to the stratum granulosum lasts 10 to 14 days. In inflammations in the subepithelial connective tissue and in increased neoformation of cells after the stripping of superficial horny layers, this process is accelerated. The accelerated migration prevents normal differentiation of the epithelial cells and leads to parakeratosis. The increased neoformation of cells in the stratum basale after the removal of superficial horny layers, with a latent period of approximately 9 hours (which leads to epithelial hyperplasia), reaches a maximum after 32 hours and then decreases to normal values up to the 80th hour. The reduction of the period of intermitosis of the basal cells is connected with certain changes of the epithelium and the individual cells. The significance of these changes for the release of the increase in mitosis has not yet been clarified.

Résumé

La peau dorsale du porc a été stimulée par l'ablation de couches cornées superficielles à produire de nouvelles cellules à un rythme accru. Le résultat a été examiné à des phases différentes de l'expérience par autoradiographie au moyen de ^3H -thymidine.

La migration des cellules épithéliales à partir du stratum basale vers le stratum granulosum dure dans la peau non stimulée du porc 10 à 14 jours. Ce processus est accéléré en cas d'inflammation dans le tissu sous-épithélial et en cas de néoformation cellulaire accrue après le départ des couches cornées superficielles. La migration accélérée empêche la différenciation normale des épithélia et conduit à la parakératose. La néoformation cellulaire accrue commence après un temps de latence de 9 heures au niveau du stratum basale et provoque une hyperplasie épithéliale, elle atteint son maximum après 32 heures et retombe jusqu'à la 80^e heure vers la normale. Le raccourcissement du temps d'intermitose dans les cellules basales est liée à des transformations précises de l'épithélium et des différentes cellules dont l'importance pour le déclenchement de l'augmentation des mitoses n'est pas encore élucidée.

Literatur

- ABERCROMBIE, M., Behavior of cells toward one another. *Advances Biol. Skin* **5**, 95 (1964).
- BASERGA, R., The relationship of the cell cycle to tumor growth and control of cell division: A review. *Cancer Res.* **25**, 581 (1965).
- BRAUN-FALCO, O., Histochemische und morphologische Studien an normaler und pathologisch veränderter Haut. *Arch. Derm. Syph.* **198**, 111 (1954).
- BULLOUGH, W. S., The control of mitotic activity in adult mammalian tissues. *Biol. Rev.* **37**, 307 (1962).
- EPSTEIN, W. L. and SULLIVAN, D. J., Epidermal mitotic activity in wounded human skin. *Advances Biol. Skin* **5**, 68 (1964).
- GELFANT, S., Patterns of epidermal cell division: I. Genetic behavior of the G-cell population. *Exper. Cell. Res.* **32**, 521 (1963).
- IVERSEN, O. H., The regulation of cell numbers in epidermis. A cybernetic point of view. *Acta path. microbiol. Scand., Suppl.* **148**, 91 (1961).
- KARASEK, J., MÖLBERT, E. und OEHLERT, W., Die submikroskopischen Veränderungen des Stratum basale bei der Epithelregeneration der Schweinehaut. Unveröffentlicht.
- und OEHLERT, W., Die Ultrastruktur der Schweinehaut. Noch unveröffentlicht.

- KOBURG, E. und SCHULTZE, B., Autoradiographische Untersuchungen mit ^3H -Thymidin über die Dauer der DNS-Synthese, der Ruhephase und der Mitose bei proliferierenden Systemen, wie den Epithelien des Darmes, des Ösophagus und der Cornea der Maus. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **45**, 103 (1961).
- LEBLOND, C. P., GREULICH, R. C. and PEREIRA, M. H. P., Relationship of cell formation and cell migration in the renewal of stratified squamous epithelia. *Advances Biol. Skin* **5**, 39 (1964).
- MASSHOF, W., Die physiologische Regeneration. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. VI/1. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg **1955**.
- MONTAGNA, W., CHASE, H. B. and LOBITZ, W. C., Histology and cytochemistry of human skin. II. The distribution of glycogen in the epidermis, hair follicles, sebaceous glands and eccrine sweat glands. *Anat. Rec.* **114**, 231 (1952).
- OEHLERT, W., Die Steuerung der Regeneration im mehrschichtigen Plattenepithel. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **50**, 1966 (im Druck).
- und BLOCK, P., Der Mechanismus und zeitliche Ablauf der reparativen Regeneration in Geweben mit post- und intermitotischem Zellbestand. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **46**, 333 (1962).
- PINKUS, H., Examination of the epidermis by the trip method of removing horny layers. I. Observations on the thickness of "the horny layer and on mitotic activity after" stripping. *J. Invest. Derm.* **16**, 383 (1951).
- , II. Biometric data on regeneration of the human epidermis. *J. Invest. Derm.* **19**, 431 (1952).
- STEIGLEDER, G. K. und GANS, O., Pathologische Reaktionen in der Epidermis. *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd. I/2, S. 178. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg **1964**.
- TAYLOR, J. H., Control Mechanism for Chromosome Reproduction in the Cell Cycle. In HARRIS, R. J. C., *Cell Growth and Cell Division*. Acad. Press **1963**.
- WOLF, J., Die innere Struktur der Zellen des Stratum desquamans der menschlichen Epidermis. *Zschr. mikrosk.-anat. Forsch.* **46**, 170 (1939).

ATLAS DER AUGENKRANKHEITEN

in zwei Bänden

Von
Prof. Dr. MAGDA RADNÓT, Budapest

Deutsche Übersetzung aus dem Ungarischen von Dr. KARL REIMHOLZ
Lektoren: Prof. Dr. P. WEINSTEIN und Prof. Dr. I. CSAPODY

Vorbereitung der deutschen Ausgabe von
Prof. Dr. A. HEYDENREICH
Direktor der Augenklinik der Medizinischen Akademie Magdeburg

*Insgesamt 392 Seiten mit 656 mehrfarbigen
und 40 schwarz-weißen Abbildungen auf 181 Tafeln, 4°, 1964
in 2 Leinenbänden zusammen DM 148,-*

Lizenzausgabe für die Bundesrepublik Deutschland,
Österreich und die Schweiz

Das zweibändige Werk von Professor Dr. Magda Radnót, das eine weltweite Anerkennung in Fachkreisen gefunden hat, erscheint nach der russischen Ausgabe gleichzeitig in deutscher, englischer, französischer und ungarischer Sprache. Im ersten Band werden die Erkrankungen der Augenlider, der Bindehaut, der Hornhaut, der Sklera und der Iris, im zweiten Band die Veränderungen eines Teils der Uvea, der Linse und des Glaskörpers, des Sehnerven, der Orbita, der Tränenorgane, der äußeren Augenmuskeln sowie das Glaukom besprochen. Die Krankheitsbilder wurden aus dem reichen Material der unter der Leitung der Autorin stehenden 1. Budapester Augenklinik gesammelt und auf 181 Tafeln in 656 mehrfarbigen und 40 schwarz-weißen Abbildungen (Wiedergabe der Originalphotographien) dargestellt. Die anatomischen Erläuterungen zu jeder Bildtafel vermitteln in knapper, doch sehr klarer Formulierung die nötigen Kenntnisse zum Verständnis der Aufnahmen.

Die Verfasserin berücksichtigte sowohl in der Zusammenstellung des Bildmaterials als auch in der Texterklärung besonders die didaktischen und praktischen Anforderungen. So ist das preiswerte Werk nicht nur für die Ophthalmologen, sondern auch für die Studenten, die praktischen Ärzte und die Fachärzte aller Disziplinen von großem Nutzen.



GUSTAV FISCHER VERLAG · STUTTGART

Lehrbuch der speziellen Pathologischen Physiologie

für Studierende und Ärzte

Von

Prof. Dr. H. BOHNENKAMP, Oldenburg, Prof. Dr. J. FREY, Freiburg/Br.,
Prof. Dr. Dr. L. HEILMEYER, Freiburg/Br., Prof. Dr. N. HENNING,
Erlangen, Prof. Dr. F. HOFF, Frankfurt, Dozent Dr. H. KLEPZIG,
Königstein, Dr. P. REISERT, Freiburg/Br., Prof. Dr. R. SCHOEN,
Göttingen, Prof. Dr. L. WEISSBECKER, Karlsruhe

Herausgegeben von

Prof. Dr. Dr. h. c. LUDWIG HEILMEYER, Freiburg/Br.

Zehnte, völlig neu bearbeitete Auflage

XVI, 748 Seiten mit 181 zum Teil farbigen Abbildungen und

1 farbigen Tafel, gr. 8°, 1960

Leinen DM 54,-

«Mit berechtigtem Stolz darf der Herausgeber auf die nunmehr 10. Auflage des beliebten Lehrbuches blicken. Die Zahl der Ärzte, die sich nach diesem Buch ihr Wissen in der pathologischen Physiologie erworben haben und täglich nach seinen Thesen denken und handeln, dürfte sehr groß sein... Möge dieses ausgezeichnete Standardwerk unter Studenten und Ärzten eine noch weitere Verbreitung finden als ihm ohnehin schon beschieden ist!»

(«Deutsches Medizinisches Journal»)



GUSTAV FISCHER VERLAG · STUTTGART

Lebenslauf

Ich wurde als älteste Tochter des Günther Bertelmann und seiner Ehefrau Gertrud Luise Elisabeth geb. Klein, am 12. 1. 1940 in Brügge/Westf. geboren. Dort besuchte ich vier Jahre die Volksschule. Von 1950 bis 1959 war ich Schülerin der Neusprachlichen Mädchengymnasien Lüdenscheid und Iserlohn, wo ich 1959 die Reifeprüfung bestand.

Ich begann mein Studium zum Sommersemester 1959 an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster mit den Fächern Germanistik, Romanistik und Philosophie. Nach zwei Semestern wechselte ich die Fakultät und begann mein Medizinstudium zum Sommersemester 1960 an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg. Die Prüfungen zum Vorphysikum legte ich dort im Wintersemester 1960/61, zum Physikum im Sommersemester 1962 ab. In den ersten beiden klinischen Semestern studierte ich an der Medizinischen Akademie Düsseldorf und an der Freien Universität Berlin. Zum Wintersemester 1963 ging ich zurück an die Universität Freiburg. Ich absolvierte meine Famulaturen in der Landesfrauenklinik Wels, Österreich, im Kantonsspital Liestal (Basel), Schweiz, und im St. Luke's Hospital (Teaching Hospital), Kansas City, Missouri, USA. Nach elf Semestern bestand ich in Freiburg das Medizinische Staatsexamen (15. 12. 1965).

Seit Oktober 1966 bin ich mit dem Wissenschaftlichen Assistenten Kurt Jungermann verheiratet.

Im Rahmen meiner Ausbildung als Medizinalassistentin arbeite ich gegenwärtig in der Kinderchirurgischen Abteilung des Kinderspitals Basel/Schweiz.

